

Title	H-Ferritin Is Preferentially Incorporated by Human Erythroid Cells through Transferrin Receptor 1 in a Threshold-Dependent Manner(Abstract_要旨)
Author(s)	Sakamoto, Souichiro
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2016-03-23
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k19607
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	坂 本 宗 一 郎
論文題目	H-Ferritin Is Preferentially Incorporated by Human Erythroid Cells through Transferrin Receptor 1 in a Threshold-Dependent Manner (Hフェリチンはトランスフェリン受容体1を介して閾値依存性にヒト赤芽球系細胞に優先的に取り込まれる)		
(論文内容の要旨)			
<p>フェリチンはHとLの2種類のサブユニットが様々な比率で24量体を形成した細胞内の鉄貯蔵蛋白であり、血清フェリチンは体内の貯蔵鉄量のマーカーとして利用されている。古くから研究されている分子であるが、血清フェリチンの挙動に関しては不明な点が多い。近年、ヒトにおいてトランスフェリン受容体1(TFR1)がヒトHフェリチンホモポリマー(HFt)の受容体であることが報告された。しかし、TFR1が2種類の異なるリガンドとどのように結合するのか、またどのような細胞腫がHFtを取り込むのかは不明である。本研究はこれらの点を解明することを目的とした。</p> <p>組み換えヒトHFtとトランスフェリン(Tf)をAlexa Fluor 488で標識し、様々な種類の血液細胞への取り込みをフローサイトメトリーで測定した。その結果、HFtは赤芽球系細胞株および骨髄赤芽球に優先的に取り込まれた。赤芽球系細胞株であるUT-7/EpoおよびHELを用いた検討では、HFtの取り込みは非標識HFtにより強く阻害されたが、Tfにより部分的にしか阻害されなかった。一方、Tfの取り込みはHFtによりまったく阻害されなかった。Chinese hamster ovary cellの内因性TFR1を欠失させた細胞株(CHO-TRVb)にヒトTFR1を発現させた細胞を用いた検討では、Tfとの結合に必須のRGD配列に変異を導入してもHFtを効率的に取り込んだ。以上の結果から、HFtとTfはTFR1と結合する部位が異なることが示唆された。</p> <p>次に、CHO-TRVbに導入したTFR1の発現レベルと、HFtおよびTfの取り込みとの関連を検討した。TFR1発現が中等度の細胞はTfのみを取り込み、発現が高度の細胞はHFtとTfの両者を取り込んだ。細胞のTf取り込みはTFR1発現レベルに比例したのに対して、細胞がHFtを取り込む際には一定レベル以上のTFR1発現を必要とし、閾値依存性のパターンを示した。以上の結果は、ヒト血液細胞の中で赤芽球のみがHFtを取り込むことを説明できると考えられた。また、骨髄異形成症候群患者の骨髄赤芽球は正常赤芽球と比べてTFR1発現レベルがやや低いことが報告されているが、当院の患者骨髄液を用いた検討において、TFR1発現レベルの低い赤芽球はHFt取り込みが低いことが示された。</p> <p>以上の結果から、ヒトにおいてHFtはTFR1を介して赤芽球に取り込まれ、何らかの作用を及ぼしている可能性がある。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>血清中のフェリチン(Ft)は、体内貯蔵鉄、および造血器腫瘍患者の予後予測のバイオマーカーとして知られている。また、FtのHサブユニットのみからなるHFtには造血抑制作用や免疫抑制作用があることが報告されている。しかしながら、Ftが体内のどのような細胞にどういった機序で取り込まれるかは不明であった。申請者は、蛍光標識した遺伝子組換えヒトFtの血液細胞への取り込みを、フローサイトメトリー法を用いて定量的に解析し、HFtがヒトの赤芽球および赤芽球系細胞株に特異的に取り込まれ、LFtが単球、B細胞、および顆粒球系の細胞株に非特異的に取り込まれることを見出した。また、ヒト・トランスフェリン(Tf)受容体1(TFR1)を高発現する赤芽球系細胞株やTFR1を安定的に発現するCHO細胞を用いた実験によって、TFR1を介したHFtとTfの取り込み様式が大きく異なることを明らかにした。すなわち、①TfとHFtの取り込みは互いにほとんど競合しないこと、②Tfの取り込みにはTFR1上のRGD配列が必須であるがHFtの取り込みには不要であること、③Tfの取り込みが細胞表面へのTFR1の発現レベルに正比例するのに対してHFtの取り込みには閾値レベル以上のTFR1発現が必要であることを明らかにした。以上の研究は、ヒトの赤血球造血系に対するHFtの生理作用の解明に貢献するとともに、鉄代謝研究全般の発展に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成28年3月7日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
